

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年10月4日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/72738 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/04, A61K  
31/4709, A61P 31/04 // C07M 7:00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02761

(22) 国際出願日: 2001年3月30日 (30.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-97690 2000年3月31日 (31.03.2000) JP  
特願2000-271231 2000年9月7日 (07.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

也 (SUZUKI, Tetsuya) [JP/JP]. 大谷 剛 (OHTANI, Tsuyosi) [JP/JP]. 関口正保 (SEKIGUCHI, Masayasu) [JP/JP]. 宮内理江 (MIYAUCHI, Rie) [JP/JP]. 早川勇夫 (HAYAKAWA, Isao) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: QUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: キノロンカルボン酸誘導体

(57) Abstract: (-)-7-[(7S)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochloride monohydrate and antibacterial agents containing the same. This compound is excellent in antibacterial activity and safety and highly stable to light and humidity, which makes it useful as an antibacterial agent.

(57) 要約:

(-) -7- [(7S) -7-アミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル] -6-フルオロ-1- [(1R, 2S) -2-フルオロ-1-シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1 塩酸塩 1 水和物及びこれを含有する抗菌剤。

本発明化合物は優れた抗菌活性と安全性を有し、かつ光や湿度に対する安定性も優れており、抗菌剤として有用である。

WO 01/72738 A1

WO 01/72738 A1



添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

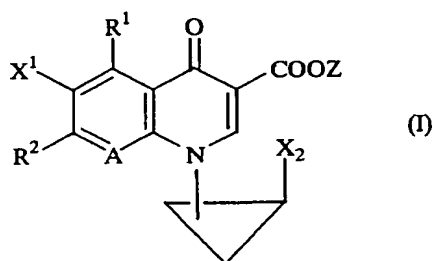
## キノロンカルボン酸誘導体

## 技術分野

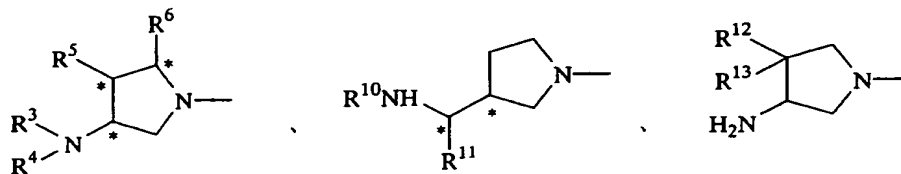
本発明は、抗菌活性及び安全性が高く、更に安定性も良好な光学活性キノロンカルボン酸誘導体及びこれを含有する抗菌剤に関する。

## 背景技術

キノロンカルボン誘導体は、合成抗菌剤として知られており、特にキノリン骨格の1位窒素原子に1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基を有する下記一般式(I)の化合物は強力な抗菌活性を有し、かつ安全性も高いため医薬として有用であることが知られている(特許第2714597号及び特許第2917010号)。



[式中、R<sup>1</sup>はアミノ基、メチルアミノ基、水酸基、チオール基又は水素原子を意味し、R<sup>2</sup>は次の群から選ばれる置換基



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を意味し、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を意味し、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を意味するか、 $R^{12}$ と $R^{13}$ は一緒になって鎖長2～5のポリメチレン鎖を形成してもよい。)であるか、炭素数1～6のアルキル基を有することもある3-ヒドロキシピロリジニル基を意味する。 $A$ はC- $X^3$ 又は窒素原子を意味する。 $X^1$ 及び $X^2$ は各々独立してハロゲン原子を意味し、 $X^3$ はハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基又は水素原子を意味する。 $Z$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシアルキル基、炭素数1～6のアルキル鎖のフェニルアルキル基、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシ基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチル基、又は3-アセトキシ-2-オキソブチル基を意味する。ただし、置換基 $R^2$ が3-アミノピロリジニル基で、 $R^1$ 及び $X^3$ が水素原子である場合を除く。]

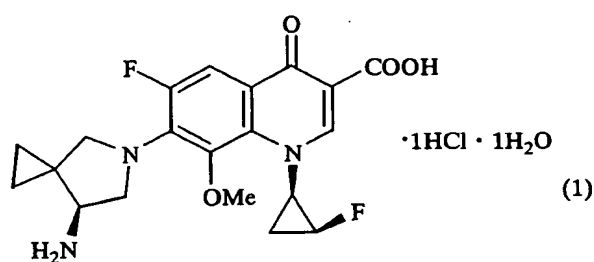
フルオロキノロン系合成抗菌薬はほぼ全身の感染症に有効な化学療法薬に発展している。このような状況下、更に抗菌活性及び安全性が高く、かつ光や湿度に対する安定性にも優れた化合物が求められている。

#### 発明の開示

そこで本発明者らは、上記特許第2714597号明細書記載の $N_1$ -(1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル)置換ピロリドンカルボン酸類に着目し、更に検討してきたところ、この明細書中に遊離体の化学構造式だけが示されているにすぎない化合物41、とりわけ(一)-7-[ (7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メ

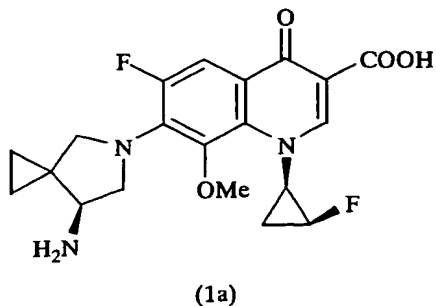
トキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸〔以下、化合物(1a)。化合物(1a)は後記式(1a)の構造を持った遊離体の化合物である。〕については、その1塩酸塩1水和物が、他の酸付加塩等と比べて、抗菌活性及び安全性といった生理活性の面だけでなく光や湿度に対する安定性といった物性の面でも顕著に優れており、抗菌薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次式(1)



で表される化合物、すなわち(−)-7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・1塩酸塩・1水和物〔以下、化合物(1)。化合物(1)は化合物(1a)の1塩酸塩・1水和物である。〕、及びこれを含む抗菌剤を提供するものである。

また、本発明は、次式(1a)



で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を含有する抗菌剤を提供す

るものである。

また、本発明は上記式（1 a）で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の、感染症治療薬製造のための使用を提供するものである。

更に、本発明は、上記式（1 a）で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする感染症の処置方法を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

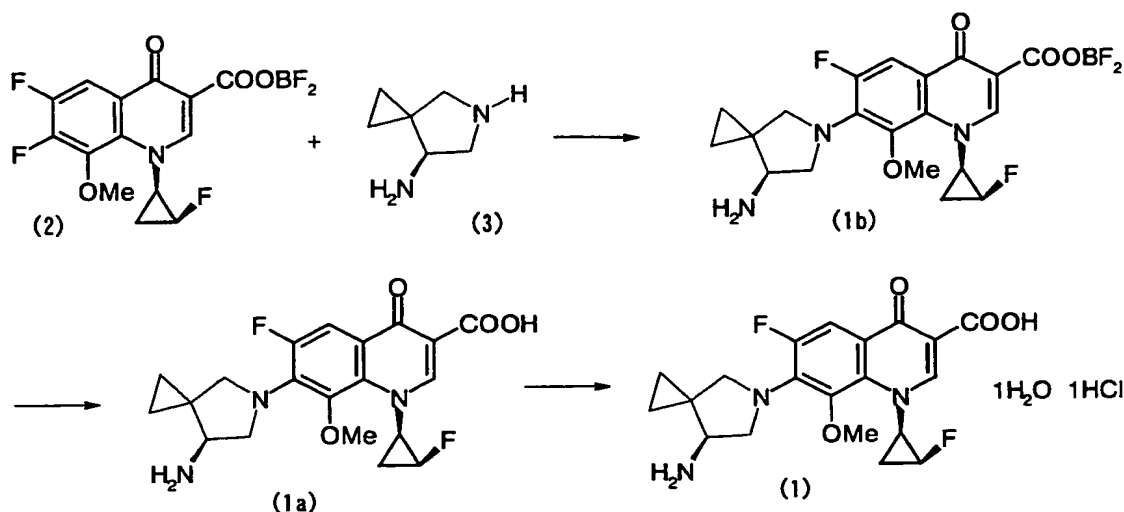
図1は、化合物（1）の粉末X線回折スペクトルを示す図である。

図2は、化合物（1）の赤外線吸収スペクトルを示す図である。

図3は、化合物（1）の5～95%RH条件下における重量変化を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

化合物（1 a）は、化合物（2）から下記の工程にしたがって収率よく製造することができる。すなわち、化合物（2）に対してアミン化合物（3）を反応させた後（これらの化合物はいずれも特許第2714597号明細書に記載の方法によって得ることができる。）、得られた化合物（1 b）をプロトン性溶媒で処理することで化合物（1 a）を得ることができる。したがって、化合物（1 b）は、化合物（1 a）の製造中間体として有用な化合物である。



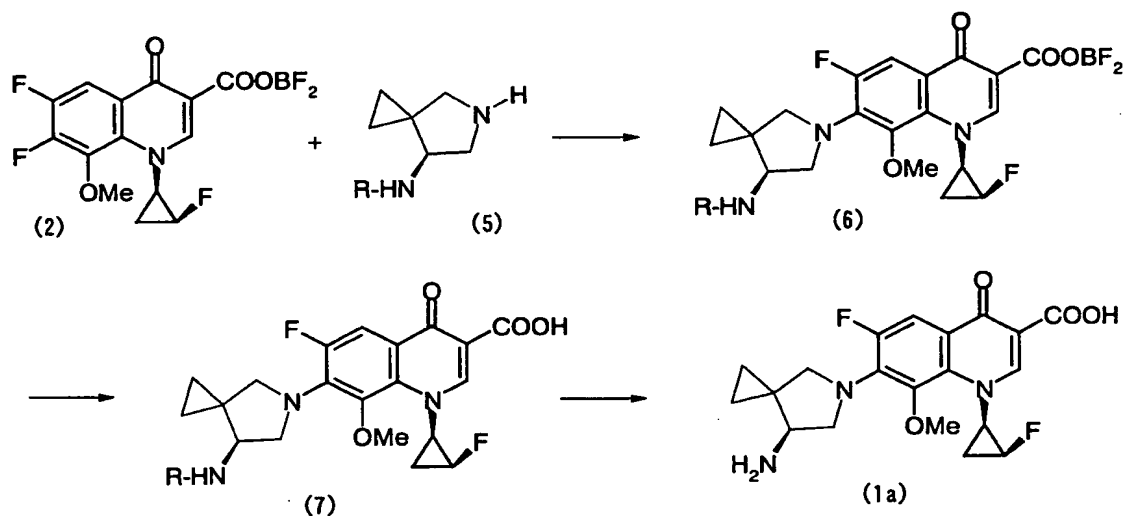
化合物(2)から化合物(1b)を製造する条件としては、例えばアミン(3)の二塩酸塩とトリエチルアミンのジメチルスルホキシド溶液を室温で攪拌した後(塩が遊離体になるまででよいが、通常最長で2~3時間である)、化合物(2)を加えて室温で10分から数時間反応させればよい。

この場合、アミン(3)の二塩酸塩に代えて、その遊離塩基(3)又はその他の種類の塩を用いてもよい。その他の種類の塩としては、一塩酸塩でもよく、アミン(3)に対して1分子又は2分子の塩酸以外の無機酸もしくは有機酸の塩でもよい。また、それらの塩は、水和物又は溶媒和物となってもよい。塩酸以外の無機酸もしくは有機酸としては、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等を挙げることができる。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド以外に、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等を挙げることができる。また、上記の例におけるトリエチルアミンは、アミン(3)の遊離塩基を用いる場合には、1当量以上を用いることが好ましく、2当量以上を用いることがより好ましい。アミン(3)の塩を用いる場合には、その塩を遊離塩基とするために必要な当量に加えて、反応により生成するフッ化水素の捕捉に必要な

な当量以上を用いることが好ましい。また、このトリエチルアミンに代えて、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、炭酸カリウム等の他の有機塩基や無機塩基を用いてもよい。

化合物(1b)から化合物(1a)の製造は、化合物(1b)を含水エタノールに溶解し、トリエチルアミンを加えて数時間加熱還流すればよい。この場合、含水エタノールは他のプロトン性溶媒に代えてもよく、例えば含水イソプロパノールでもよい。すなわち、水と混合することができるプロトン性溶媒であり、少なくとも加熱時に化合物(1b)を溶解できるものが好ましい。また、必ずしも、トリエチルアミンを加える必要はない。

化合物(1a)は、化合物(2)から下記の工程によっても収率よく製造することができる。すなわち化合物(2)に対して、アミン化合物(5)を反応させた後カルボン酸化合物(7)を得、更にアミノ基の保護基を除去する経路である。



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、又は置換シリル基を示



す。)

したがって、化合物(6)及び化合物(7)は、化合物(1a)の製造中間体として有用な化合物である。

化合物(6)において、Rはアミノ基の保護基であり、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基、又は置換シリル基を示す。Rとしては、これらのうち、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアシル基、及び置換シリル基が好ましく、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基及び置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基がより好ましい。置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基としては、具体的には第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等を挙げることができ、第三級ブトキシカルボニル基が好ましい。置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基としては、具体的にはベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができ、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基及びp-ニトロベンジルオキシカルボニル基が好ましい。置換基を有していてもよいアシル基としては、具体的にはアセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等を挙げることができ、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、及びホルミル基が好ましい。置換基を有していてもよいアルキル基としては、具体的には第三級ブチル基等を挙げることができる。置換基を有していてもよいアラルキル基としては、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等を挙げることができ、p-メトキシベ

ンジル基及びトリフェニルメチル基が好ましい。置換基を有していてもよいアルコキシアルキル基としては、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基等を挙げることができ、第三級ブトキシメチル基及びテトラヒドロフラニル基が好ましい。置換シリル基としては、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができ、イソプロピルジメチルシリル基及び第三級ブチルジメチルシリル基が好ましい。

しかしながら、Rは、上記の具体例に限定されることなく、アミノ基の保護基として一般に使用されているアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アルキル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基、又はシリル基から選ばれるものであればよい。

化合物(6)を製造する条件としては、例えばアミン(5)をジメチルスルホキシド中でトリエチルアミン存在下に室温で数時間～1日程度反応させればよい。アミン(5)は、遊離塩基を用いてもよいし、無機酸もしくは有機酸の塩を用いてもよい。アミン(5)は、1当量以上を用いることが好ましく、アミン(5)の遊離塩基を用いる場合には、トリエチルアミンを1当量以上を用いることが好ましく、2当量以上を用いる方がより好ましい。アミン(5)の塩を用いる場合には、その塩を遊離塩基とするのに必要な当量に加えて、反応により生成するフッ化水素の捕捉に必要な当量以上を用いることが好ましい。アミン(5)の塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、沃化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、蟻酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩を挙げることができる。また、それらの塩は、水和物又は溶媒和物となってもよい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド以外に、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等を挙げること

ができる。また、上記の例におけるトリエチルアミンは、代替品として、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、炭酸カリウム等の他の有機塩基や無機塩基を用いてもよい。

化合物(6)から化合物(7)への変換は、化合物(6)を含水エタノールに溶解し、トリエチルアミンを加えて数時間加熱還流すればよい。この場合、含水エタノールは他のプロトン性溶媒に代えてもよく、例えば含水イソプロパノールでもよい。すなわち、水と混合することができるプロトン性溶媒であればよく、少なくとも加熱時に化合物(6)を溶解できるものが好ましい。また、必ずしも、トリエチルアミンを加える必要はない。

化合物(7)から化合物(1a)の製造においては、保護基であるRの性質に応じた脱保護条件を用いる必要がある。以下に代表的な例を示す。Rが第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)である場合には、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸又はギ酸等の無機酸もしくは有機酸で処理して脱保護することができる。その場合の温度としては、使用する酸の種類や濃度あるいは溶媒に合わせて、-30から100℃までの適当な温度を選択すればよい。p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、ピバロイル基、メトキシアセチル基、ホルミル基、第三級ブチル基、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、トリメチルシリル基、トリフェニルメチル基等についても、同様に塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又はトリクロロ酢酸等の無機酸もしくは有機酸から適宜選択した酸で処理すれば、脱保護することができる。2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基や2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基は、亜鉛と酸(塩酸又は酢酸)を用いて脱保護することができる。ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、

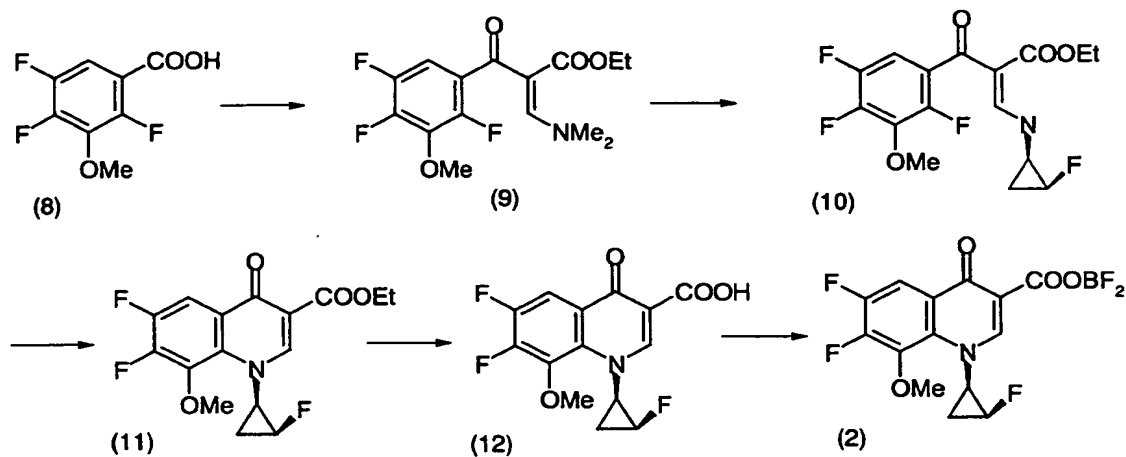
ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等は、接触還元により脱保護することができる。アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基は、塩酸等の酸又は水酸化ナトリウム等のアルカリで処理することにより、脱保護することができる。トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基は、酸又はフッ素イオンにより脱保護することができる。その場合の酸としては、酢酸、塩酸、フッ化水素等からシリル基の性質に応じた酸を選択する必要がある。また、フッ素イオンとしては、フッ化テトラブチルアンモニウム等を使用すればよい。クロロアセチル基は、チオ尿素を用いれば脱保護することができる。以上の脱保護の詳細な条件は、汎用されているものを用いればよい。

また、化合物(6)において、Rが例えば第三級ブトキシカルボニル基のような酸で脱保護可能な基である場合には、化合物(6)を塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸又はトリクロロ酢酸等の無機酸もしくは有機酸で直接処理することにより、化合物(1a)を製造することができる。

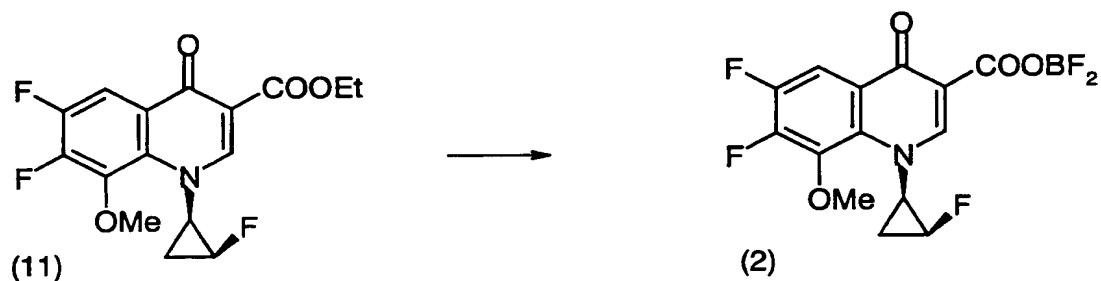
上述の2つの製造法において、化合物(1a)は遊離体として得てもよいし、塩として得てもよい。塩の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩、あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム又はリチウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩等が挙げられる。更には、化合物(1a)が遊離体又は塩のいずれの場合においても、溶媒和物として得てもよく、溶媒和物としては、水、エタノール、プロパノール、アセトニトリル、アセトン等の溶媒和物の他に、空気中の水分を吸収して形成された水和物等を挙げる

ことができる。

化合物（１ a）に関する上記の２系統の製造法において使用する化合物（２）は次に示す経路によって製造することができる。



この方法において、化合物（１ 2）から化合物（２）を製造するには、例えばボロントリフルオライドのエーテル錯体を使用して得ることができるが、化合物（１ 2）を経由することなしに、次のようにして化合物（１ 1）をテトラフルオロホウ酸によって処理することでも得ることができる。



化合物（１ a）から化合物（１）への変換は、例えば化合物（１ a）を２-プロパノール、エタノール等のアルコール系溶媒に懸濁し、これに塩酸を加えて溶解し、次いで２-プロパノール、エタノール等のアルコール系溶媒を用いて結晶化することにより行なわれる。

上記の如くして得られる化合物（1 a）、その酸付加塩又はそれらの塩、特に化合物（1 a）の1塩酸塩・1水和物である化合物（1）は、特許第2714597号及び2917010号明細書に記載の化合物9 a、9 b、13 b、18 a、18 b、26 b b、26 a a、26 b a、26 a b、31 a、31 b、34 b、54 b、56 b、52 b bや85 b bに比べても、優れた抗菌活性を有し、光や湿度に対する安定性の面でも優れており、抗菌剤として有用である。ここで、抗菌剤として用いる場合の化合物（1 a）の酸付加塩としては、塩酸塩が好ましい。これらの化合物（1 a）、その酸付加塩及びそれらの水和物のうち、化合物（1）が特に好ましい。

化合物（1）、すなわち化合物（1 a）の1塩酸塩1水和物としては、粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として6.9、10.9、14.4、23.1、26.9及び27.8（°）付近に特徴的ピークを示す結晶（図1参照）がより好ましい。また、この化合物（1）は、5～95%RHの湿度条件下で吸脱湿をおこさず、湿度に対する安定性も良好である。

本発明化合物は強い抗菌作用を有し、光や湿度に対する安定性も優れていることから人体、動物及び魚類用の感染症治療薬として有用である。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから300mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或いは予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり1mgから200mg、好ましくは5mgから100mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物を含有する抗菌製剤は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロツ

ブ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一投与量を容器に収納してもよく、また多投与量を同一の容器に収納してもよい。

また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

固形製剤としては本発明化合物とともに製薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

## 実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

### 参考例 1

エチル 3-ジメチルアミノ-2-(3-メトキシ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリレート

3-メトキシ-2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸 206.1 g (1000 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL 及びトルエン 2000 mL の混合懸濁液に塩化チオニル 109.4 mL (1500 mmol) を室温下にて滴下した。滴下終了後、反応液を 80℃ の油浴中にて 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮し（濃縮後にトルエンを加え、更に濃縮する操作を 3 回実施した。）、酸クロリドを調製した。

エチル 3-ジメチルアミノアクリレート 171.8 g (1200 mmol) とトリエチルアミン 184.0 mL (1320 mmol) を無水テトラヒドロフラン 1500 mL に溶解し、氷冷下、この溶液に先に調製した酸クロリドを無水テトラヒドロフラン 500 mL に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、反応懸濁液を 5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残留物に水 1500 mL、ジクロロメタン 1500 mL を加え攪拌後、ジクロロメタン層を分取し、水層ジクロロメタン 1000 mL にて抽出した。合わせたジクロロメタン層を飽和食塩水 1500 mL にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部を濃縮、減圧乾燥して黄白色クリーム状の標記化合物 270.3 g (81.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (3H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 2.88 (3H, br), 3.32 (3H, br), 4.00 (2H, q,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 7.09-7.13 (1H, m), 7.83 (1H, s).

#### 参考例 2

エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-(3-メトキシ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレート

エチル 3-ジメチルアミノ-2-(3-メトキシ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレート 260.5 g (786.3 mmol) をジクロロメタン 2200 mL に溶解後、(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミンの p-トルエンスルホン酸塩 223.6 g (904.2 mmol) を加え、この懸濁液を -15℃ に冷却した。攪拌下、トリエチルアミン 138.6 mL (994.6 mmol) のジクロロメタン 300 mL 溶液を 40 分間で滴下した。滴下終了後、同温度にて 1 時間、氷冷下にて 1 時間、続いて室温にて 14 時間攪拌した。反応液にジクロロメタン 1000 mL と水 2000 mL を加えた後、ジクロロメタン層を分取し、水層をジクロロメタン 500 mL にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 1000 mL にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾



過後、濾液を減圧濃縮して黄色クリーム状の標記化合物 227.5 g (97.7%) を得た。尚、本成績体は、幾何異性体 (E 体と Z 体の混合物) として得られ、これを分離精製することなく次の反応に使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97, 1.09 (total 3H, each t, J=7.08Hz),  
1.21-1.37 (2H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 4.01 (3H, s),  
4.03, 4.06 (total 2H, each q, J=7.08Hz), 4.73 (1H, dm, J=63.72Hz),  
6.86-6.92, 6.98-7.04 (total 1H, each m),  
8.16, 8.23 (total 1H, each d, J=13.67Hz).

### 参考例 3

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシレート

先に合成した粗エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-(3-メトキシ-2, 4, 5-トリフルオベンゾイル)アクリレート 276.2 g (764.5 mmol) を乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド 2000 mL に溶解後、氷冷下にて炭酸カリウム 317.0 g (2.293 mmol) を加え、この懸濁液を室温にて 72 時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液に 2N 塩酸を徐々に滴下し、懸濁液の pH を約 3 に調整した。反応懸濁液を室温にて 30 分間攪拌後、生じた沈殿物を濾取した。その結晶を過剰の精製水、少量の冷エタノール、過剰のジエチルエーテルの順に洗浄後、70℃にて減圧乾燥して白色粉末状の標記化合物 213.4 g (81.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, t, J=7.08Hz), 1.56-1.68 (2H, m),  
3.83-3.88 (1H, m), 4.10 (3H, d, J=2.20Hz), 4.39 (2H, q, J=7.08Hz),  
4.85 (1H, dm, J=62.99Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.55, 10.01Hz),  
8.57 (1H, d, J=1.22Hz).

### 参考例 4

6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 120.8 g (354.1 mmol)、氷酢酸 210 mL、及び濃塩酸 420 mL の混合物を 6 時間加熱還流した。冷却した反応液を攪拌下にて氷水 1500 mL に注ぎ、室温にて 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、過剰量の精製水、エタノール 300 mL、ジエチルエーテル 500 mL の順で洗浄した。濾取した結晶をエタノール-アセトン系にて再結晶精製（活性炭処理、濾過）後、70℃にて減圧乾燥した白色状針状晶の標記化合物を 107.0 g (96.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.64-1.75 (2H, m), 3.97-4.00 (1H, m),

4.17 (3H, d, J=2.20Hz), 4.91 (1H, dm, J=63.23Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.55, 10.01Hz), 8.84 (1H, s), 14.31 (1H, s).

#### 参考例 5

6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート

6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 90.30 g (288.3 mmol) の乾燥ジエチルエーテル 1000 mL 懸濁液に、氷冷下にてボロン トリフルオリドのジエチルエーテルコンプレックス 653 mL を滴下した。滴下終了後、反応懸濁液を室温にて 24 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、過剰量の乾燥ジエチルエーテルで洗浄した。濾取した結晶を室温にて減圧乾燥して白色粉末状の標記化合物 96.47 g (92.7%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-1.98 (2H, m), 4.30 (3H, d,  $J=2.93\text{Hz}$ ),  
4.38-4.44 (1H, m), 5.03 (1H, dm,  $J=62.50\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=8.06, 8.79\text{Hz}$ ),  
9.14 (1H, s).

#### 参考例 6

6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート (別途合成法)

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシレート 260mg (0.733mmol) と 42% テトラフルオロホウ酸 5mL の混合物を 90℃ の油浴中にて 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、過剰の精製水を加え、析出した結晶を濾取した。過剰の精製水、ジエチルエーテルの順に結晶を洗浄後、濾取した結晶を室温にて減圧乾燥して白色粉末状の標記化合物 241mg (91.1%) を得た。本成績体の  $^1\text{H-NMR}$  データは、前述の別途合成法にて合成した成績体のデータと一致した。

#### 実施例 1

(一) -7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物 1a)

(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 2 塩酸塩 61.4g (0.332mol) をジメチルスルホキシド 800mL に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン 138mL (0.994mol) を加えて 10 時間攪拌した。反応液に 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3

ーキノリンカルボン酸ジフルオロボロンキレート 100 g (0.276 mol) を粉体のままゆっくりと加えて、室温にて40時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に90%エタノール1000 mL、トリエチルアミン20 mLを加えて2時間半加熱還流した。反応液を放冷後、析出してきた結晶を濾取し、エタノール、エーテルの順に洗浄し、70℃で16時間減圧乾燥して標記化合物 72.5 g (淡黄色粉末; 0.5水和物; 61.4%)を得た。濾液を減圧下に溶媒留去し、水2000 mLを加えて氷冷下攪拌しながら3 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 10.0に調整した後に、3 N塩酸水溶液を加えてpH 7.4に調整した後、室温にて16時間攪拌した。析出してきた結晶を濾取し、水で洗浄後、70℃で減圧乾燥して標記化合物 19.2 g (淡黄色粉末; 0.5水和物; 33.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD)  $\delta$  : 0.53-0.59 (2H, m), 0.62-0.66 (1H, m), 0.78-0.82 (1H, m), 1.38-1.60 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.39 (1H, dd, J=10.3, 26.0Hz), 3.52 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=10.0Hz), 3.89-4.00 (2H, m), 4.93 (1H, dm, J=64.2Hz), 7.62 (1H, d, J=14.2Hz), 8.43 (1H, s).

元素分析値; C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして:

理論値; C, 57.97; H, 5.35; N, 10.14

実測値; C, 57.97; H, 5.31; N, 10.11

比旋光度:  $[\alpha]_D^{22} = -25.5^\circ$  (c=0.832, 0.1N NaOH).

融点: 207-209℃.

## 実施例 2

(-) - 7 - { (7 S) - 7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 5 - イル } - 6 - フルオロ - 1 - [ (1 R, 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 1 塩酸塩 1 水和物 (化合物 1)

3 L のなす型フラスコを用い、先に晶析させた (-) - 7 - [ (7 S) - 7 -

アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[ (1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.5水和物61.3g (148mmol, フリー体換算60.0g)を2-プロパノール720mLに懸濁して、氷冷下攪拌しながら5N塩酸59.2mL (296mmol)をゆっくりと滴下した。室温に戻し、蒸留水420mLを加えて10分間攪拌した後に、水浴を用いて60℃に加温して攪拌した。懸濁物が溶解した後、活性炭3gを加え、外温80℃で20分間攪拌した。活性炭を濾去し、濾液を減圧濃縮、乾固した。得られた残留物を真空ポンプを用いて70℃の水浴中にて1時間乾燥した後、96% 2-プロパノール1800mLを加え、水浴を用いて80℃で攪拌し、固形物が溶解した後、60℃にて攪拌した。しばらくして結晶が析出した後、水浴の温度を約1時間半かけて25℃とした後、20時間ゆっくりと攪拌した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄後、70℃で減圧乾燥して標記化合物56.3g (淡黄色結晶; 82.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 0.1N NaOD)  $\delta$  : 0.57-0.70 (3H, m), 0.81-0.85 (1H, m),

1.40-1.64 (2H, m), 3.13 (1H, t,  $J=4.39\text{Hz}$ ), 3.46 (1H, dd,  $J=10.5, 24.6\text{Hz}$ ),

3.60 (3H, s), 3.84 (1H, dd,  $J=7.81, 10.3\text{Hz}$ ), 3.99-4.06 (2H, m),

5.01 (1H, dm,  $J=64.5\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=14.1\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=1.95\text{Hz}$ ).

元素分析値;  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ として:

理論値; C, 52.24; H, 5.26; N, 9.14

実測値; C, 52.15; H, 5.25; N, 9.07

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -166.5^\circ$  ( $c=0.990, \text{H}_2\text{O}$ ).

融点: 199-208℃.

### 実施例3

(-) -7- { (7S) -7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル} -6-フルオロ-1-[ (1R, 2S) -2-フルオロ-1-シクロ

プロピル] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート (1b)

(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン2塩酸塩 615 mg (3.32 mmol)、トリエチルアミン 1.40 mL のジメチルスルホキシド 5 mL 溶液を室温にて 20 分間攪拌後、6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート 1.00 g (2.77 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、精製水 (50 mL) を加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7.0 に調整し、この水層をクロロホルム (100 mL × 5) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をエタノールから再結晶精製して淡黄色結晶の標記化合物 1.14 g (91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.65-0.73 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m),

1.50-1.60 (1H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 3.25-3.27 (1H, m), 3.45-3.58 (2H, m),

3.69 (3H, s), 4.00-4.03 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m),

4.95 (1H, dm, J=62.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=13.7 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.20 Hz).

IR (KBr disk) cm<sup>-1</sup>: 3396, 3080, 3001, 2941, 2883, 1716, 1631, 1560, 1522, 1441,

1363, 1331, 1288, 1257, 1225.

融点 ; 194-197°C (分解)

元素分析値 ; C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として :

理論値 ; C, 52.48; H, 4.51; N, 9.18

実測値 ; C, 52.33; H, 4.36; N, 9.01

比旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>19.7</sup> = -29.3° (c=1.03, DMF)

#### 実施例 4

(-) - 7 - { (7S) - 7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル } - 6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロ

プロピル] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (1)

(-) - 7 - { (7 S) - 7-アミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル } - 6-フルオロ-1 - [ (1 R, 2 S) - 2-フルオロ-1-シクロプロピル] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート 1. 14 g (2. 52 mol) を 20% 含水エタノール (エタノール 4 容と水 1 容から調製した) 100 mL に溶解し、トリエチルアミン 2 mL を加えて 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に濃塩酸 (5 mL) 及び 1 N-塩酸 (5 mL) を加え溶解し、クロロホルム (100 mL × 3) にて洗浄した。この酸性水溶液を、氷冷下 10 N-水酸化ナトリウム水溶液及び 1 N-水酸化ナトリウム水溶液にて pH 8. 0 に調整し、室温にて 3 時間攪拌した (攪拌後 pH 7. 5)。析出結晶をろ取、減圧乾燥して淡黄色結晶の標記化合物の粗結晶 980 mg 得、これを 28% アンモニア水とエタノールの混合液で再結晶精製して減圧乾燥後、淡黄白色結晶の標記化合物 561 mg (55%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 0. 1N-NaOD) δ : 0. 53-0. 59 (2H, m), 0. 62-0. 66 (1H, m),

0. 78-0. 82 (1H, m), 1. 38-1. 60 (2H, m), 3. 07 (1H, s),

3. 39 (1H, dd, J=10. 3, 26. 0Hz), 3. 52 (3H, s), 3. 72 (1H, d, J=10. 0Hz),

3. 89-4. 00 (2H, m), 4. 93 (1H, dm, J=64. 2Hz), 7. 62 (1H, d, J=14. 2Hz), 8. 43 (1H, s).

#### 実施例 5

7 - [ (7 S) - 5-アザ-7-第三級ブトキシカルボニルアミノスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル ] - 6-フルオロ-1 - [ (1 R, 2 S) - 2-フルオロ-1-シクロプロピル ] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート

6, 7-ジフルオロ-1 - [ (1 R, 2 S) - 2-フルオロ-1-シクロプロピル ] - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン

酸-ジフルオロボロンキレート 1.00 g (2.77 mmol) のジメチルスルホキシド 5 mL 溶液に (7S)-5-アザ-7-第三級ブトキシカルボニルアミノスピロ[2.4]ヘプタン 706 mg (3.32 mmol)、トリエチルアミン 927  $\mu$ l を加えた後、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に精製水 (40 mL) を加え、析出した結晶を精製水、少量のジエチルエーテル順に洗浄した。これをクロロホルム (100 mL) に溶解し、水 (50 mL  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を n-ヘキサンとエタノールの混合液より再結晶精製後、減圧乾燥して淡黄色結晶の標記化合物 1.47 g (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.69-0.79 (2H, m), 0.83-0.97 (2H, m), 1.43-1.53 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.68-1.77 (1H, m), 3.49-3.52 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, s), 4.00-4.03 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.23-4.25 (1H, m), 4.76 (1H, br. s), 4.96 (1H, dm,  $J=62.7\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ).

IR (KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3415, 3082, 3001, 2976, 2935, 2881, 1716, 1631, 1568, 1525, 1444, 1365, 1331, 1286, 1257.

融点: 152-155 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_6$  として:

理論値; C, 54.27; H, 5.10; N, 7.59

実測値; C, 54.12; H, 5.13; N, 7.41

比旋光度:  $[\alpha]_D^{19.7} = -23.9^{\circ}$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 実施例 6

7-[(7S)-5-アザ-7-第三級ブトキシカルボニルアミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸



7-[(7S)-5-アザ-7-第三級ブトキシカルボニルアミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸-ジフルオロボロンキレート 1.47 g (2.66 mmol) を 80% 含水エタノール 50 mL に溶解し、トリエチルアミン 2 mL を加えて 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に 10% クエン酸水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (100 mL × 2) にて抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン-クロロホルム系より再結晶精製し、減圧乾燥して淡黄色結晶の標記化合物 1.37 g (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.64-0.75 (2H, m), 0.81-0.94 (2H, m), 1.45 (9H, s),

1.49-1.52 (1H, m), 1.54-1.62 (1H, m), 3.37 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 3.62 (3H, s),

3.63-3.67 (1H, m), 3.83-3.90 (3H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m),

4.85 (1H, dm,  $J=62.7\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=2.20\text{Hz}$ ).

IR (KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 3361, 3074, 2979, 2935, 2881, 1734, 1693, 1622, 1512,

1448, 1367, 1325, 1352, 1252.

融点: 167-169°C

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として:

理論値: C, 58.36; H, 5.88; N, 8.17

実測値: C, 58.50; H, 5.70; N, 8.17

比旋光度:  $[\alpha]_D^{19.7} = -95.2^\circ$  ( $c=0.930$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 実施例 7

(一) -7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (1)

7-[(7S)-5-アザ-7-第三級ブトキシカルボニルアミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1.37 g (2.66 mmol) に氷冷下、濃塩酸 (5 mL) 及び 1 N-塩酸 (5 mL) を加え溶解し、クロロホルム (100 mL × 3) で洗浄した。この酸性水溶液に氷冷下にて 10 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 11.0 とした。この塩基性水溶液を濃塩酸及び 1 N-塩酸にて pH 7.4 に調整し、室温にて 3 時間攪拌した (攪拌後 pH 7.4)。析出した結晶をろ取、減圧乾燥して淡黄色結晶の標記化合物の粗結晶 1.01 g を得た。これを 28% アンモニア水とエタノールの混合液により再結晶精製して淡黄白色結晶の標記化合物

351 mg (33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 0.1 N-NaOD) δ : 0.53-0.59 (2H, m), 0.62-0.66 (1H, m), 0.78-0.82 (1H, m), 1.38-1.60 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.39 (1H, dd, J=10.3, 26.0 Hz), 3.52 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=10.0 Hz), 3.89-4.00 (2H, m), 4.93 (1H, dm, J=64.2 Hz), 7.62 (1H, d, J=14.2 Hz), 8.43 (1H, s)。

#### 参考例 7

(-) -7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩

(-) -7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (1a) 2.51 g をエタノール (20 mL) に懸濁し、メタンスルホン酸 (1.2 当量) を加え室温で 5 分間攪拌後、ジエチルエーテル (80 mL) を加え

た。析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄後、ろ取した（2.01g, 94%）。

上記メタンスルホン酸塩粗晶（900mg）をイソプロパノール（100mL）に熱時溶解し、全体量を40mLまで加熱濃縮した。室温で放置後、析出した結晶をろ取し、イソプロパノールにて洗浄後、標記化合物720mg（80%）を得た。

融点：257-258℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 0.1N-NaOD)  $\delta$ : 0.58-0.72 (3H, m), 0.80-0.90 (1H, m),

1.40-1.62 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.10-3.12 (1H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.58 (3H, s),

3.81 (1H, dd,  $J=2.44, 9.77\text{Hz}$ ), 4.85-4.93, 5.04-5.07 (each 0.5H, m),

7.65 (1H, d,  $J=14.16\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s).

#### 試験例1（化合物（1）の結晶形の確認）

（1）化合物（1）の粉末X線回折結果（Philips社製 X'pert粉末X線回折装置使用）を図1に、IRスペクトル（HORIBA社製、FT-IR、FT-720使用）を図2にて示す。また化合物（1）の熱分析の結果、重量減少は4.2重量%で、1水和物としての理論値（3.9%）にほぼ一致した。（2）また、カールフィッシャー法により水分量を定量した結果、4.11%であり、熱分析による結果と一致した。

#### 試験例2

化合物（1）の吸脱湿挙動を、試料約10mgを用いて、VTI社製水分吸着解析装置（model SGA-100）により測定した。測定温度は25℃であり、5から95%の範囲内で5%又は10%の幅で相対湿度を変化させた。30分間の重量変化が0.03%以内であることを平衡条件とし、最大平衡時間を180分として各相対湿度下での試料の重量変化を測定した。その結果、図3に示すように、化合物（1）は5～95%RH条件で吸脱湿をおこさず、安定であることがわかる。

#### 試験例3

化合物（１a）の酸付加塩（メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩）を調製し、それらの湿度に対する安定性を評価した。その結果、いずれも高湿度条件下で吸湿する傾向が認められた。なお、化合物（１a）の酢酸塩及び乳酸塩を調製しようとしたが、これらとは塩を形成しなかった。

#### 試験例 4

化合物（１）の水に対する溶解度を種々検討したところ、化合物（１）は水に対しては 100 mg/mL 以上の高い溶解度を示した。

#### 試験例 5

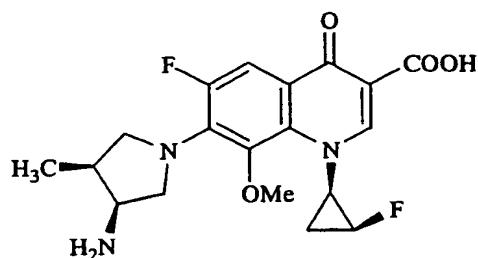
化合物（１）（1.5 mg）を（１）70℃瓶密栓、（２）50℃、75% RH（NaCl）開放状態及び（３）100,000 lx・h（2500 lx×40 h）〔光照射〕の条件下に1週間保存した後、液体クロマトグラフィーによりその残存量を定量した。その結果、化合物１は、光照射条件下でも全く分解せず、安定であった。また、化合物（１）の光に対する安定性は、特許第 2714597 号明細書記載の化合物 26bb に比べても優れていた。

#### 試験例 6

S1c: ddY系マウス（雄、3週齢）を1群10匹として用いた。化合物（１）を注射用蒸留水に溶解し、5 µg/匹を大槽内投与した。また、化合物（１）とビフェニル酢酸との併用群は、ビフェニル酢酸 400 mg/kg を経口投与し30分後に化合物１を単独投与と同様にして大槽内投与した。

その結果、化合物（１）は、単独投与群及びこれとビフェニル酢酸併用群のいずれの場合も大槽内投与により痙攣及び死亡発現が全く見られず、中枢毒性が極めて弱く、安全性が高いことが判明した。

これに対して比較化合物Aでは、同用量の投与で10匹中2匹に痙攣が発現し、死亡例も10匹中1匹発生した。更に上記と同様のビフェニル酢酸併用時では、痙攣が10匹中4匹に発現し、死亡例も10匹中2匹発生した。



比較化合物 A

## 試験例 7

幼若ビーグル犬（雄、3～4ヶ月齢）を1群3頭として用いた。化合物（1）を8日間経口投与し、重要な可動関節を病理学的に検査した。その結果、特許第2714597号明細書記載の化合物26bb投与群は、14.1mg/kg以上の高用量群で、関節軟骨に水疱やびらの形成が認められたのに対し、化合物（1）投与群（7.5mg/kg、15mg/kg、30mg/kg）では、関節軟骨に水疱やびらの形成が全く認められず、化合物（1）は関節毒性が極めて弱く、安全性が高いことが判明した。

## 試験例 8

Balb/c系マウス（雌、5週齢）を1群5～6匹として用いた。化合物（1）を静脈内投与後、長波長紫外線（UVA）を4時間照射（20J/cm<sup>2</sup>）し、その後96時間まで耳介を経時的に肉眼観察し、屠殺後組織検索した。その結果、化合物（1）投与群（100mg/kg）は、肉眼所見も組織所見も全く異常が認められず、化合物（1）は、キノロン系抗菌剤に多い、光毒性が認められず、安全性が高いことが判明した。

## 試験例 9

（1）ペニシリン低感受性肺炎球菌を用いたマウス肺炎モデルに対する治療効果。

CBA/J系マウスを1群5匹として用いた。感染は、肺炎球菌SPI-13を $5.3 \times 10^6$ CFU/マウス、点鼻摂取することにより行った。化合物（1）は、7.5mg/kg、15mg/kg及び30mg/kgを感染翌日から連続3日

間、1日2回（6時間間隔）、皮下投与した。最終投与翌日の肺内菌数を測定することにより有効性を評価した。その結果、化合物（1）は30 mg/kg及び15 mg/kg投与で検出限界以下まで菌数を減少させ、7.5 mg/kg投与ではコントロールの約半分にまで菌数を減少させた。

（2）マウス敗血症モデルに対する感染防御効果

S1c: ddY系マウスを1群7匹として用いた。感染は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）7866株（ $1.07 \times 10^8$  CFU/マウス）及び大腸菌E77156株（ $8.08 \times 10^7$  CFU/マウス）を腹腔内接種することにより行った。化合物（1）は、感染直後に尾静脈内に1回投与した。感染7日後の生存数を基にプロビット法を用いて50%有効量を算出して、有効性を評価した。その結果、化合物（1）のMRSA 7866株に対する50%有効量は3.34 mg/kgであり、大腸菌E77156株に対する50%有効量は0.57 mg/kgであった。

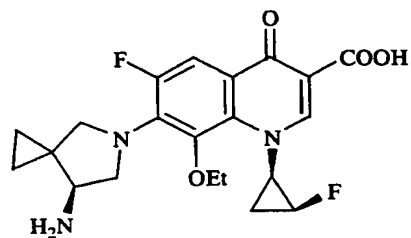
（1）及び（2）より、化合物（1）はin vivoにおいて優れた種々の感染症に対して予防及び治療効果を有することがわかった。

試験例10 （抗菌活性）

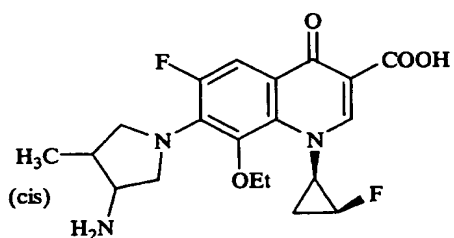
化合物（1）及び比較化合物の抗菌活性を日本化学療法学会指定の標準法に準じて測定した結果を表1に示す。

表 1

(抗菌活性)	MIC ( $\mu$ g/mL)		
	化合物(1)	比較化合物 B	比較化合物 C
E. コリ, NIHJ	$\leq 0.003$	0.006	0.025
Pr. ブルガリス, 08601	0.012	0.05	0.05
Ser. マルセッセンス, 10100	0.05	0.20	0.20
Ps. エルギノーザ, 32104	0.20	0.39	0.78
Ps. エルギノーザ, 32121	0.05	0.20	0.39
S. アウレウス, 209P	0.006	0.025	0.05
S. エピデルミディス, 56500	0.05	0.10	0.20
Str. フェカーリス, ATCC 19433	0.10	0.20	0.39



比較化合物 B



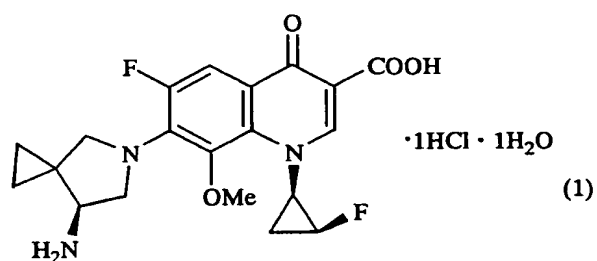
比較化合物 C

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は優れた抗菌活性と安全性を有し、かつ光や湿度に対する安定性も優れており、抗菌剤として有用である。

## 請求の範囲

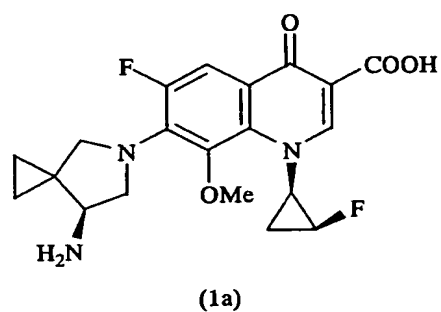
## 1. 次式 (1)



で表される化合物。

2. 粉末X線回折による回折角 ( $2\theta$ ) として6.9、10.5、14.4、23.1、26.9及び27.8 ( $^{\circ}$ ) 付近に特徴的ピークを示す結晶である請求項1記載の化合物。

## 3. 次式 (1a)



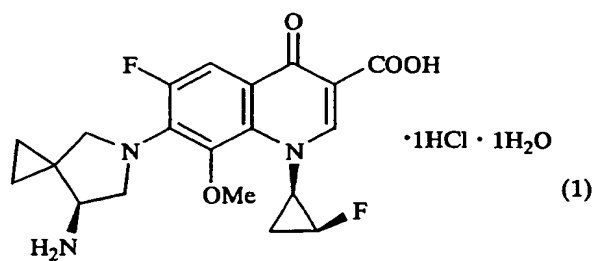
で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を含有する抗菌剤。

4. 式 (1a) で表される化合物の酸付加塩又はそれらの水和物を含有するものである請求項3記載の抗菌剤。

5. 酸付加塩が、塩酸塩である請求項4記載の抗菌剤。

## 6. 次式 (1)

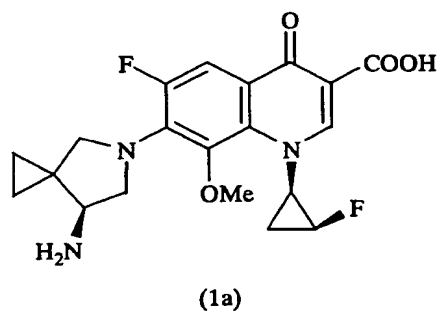




で表される化合物を含有する抗菌剤。

7. 式(1)の化合物が、粉末X線回折による回折角(2θ)として6.9、10.5、14.4、23.1、26.9及び27.8(°)付近に特徴的ピークを示す結晶である請求項4記載の抗菌剤。

8. 次式(1a)

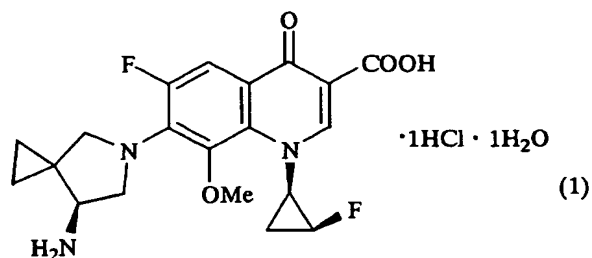


で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の、感染症治療薬製造のための使用。

9. 式(1a)で表される化合物の酸付加塩又はそれらの水和物である請求項8記載の使用。

10. 酸付加塩が、塩酸塩である請求項9記載の使用。

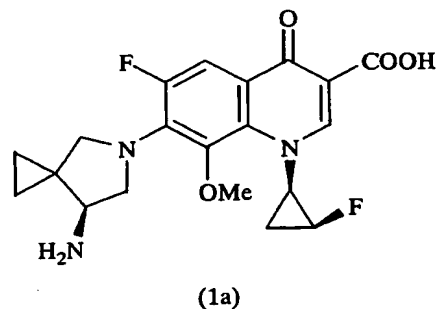
11. 次式(1)



で表される化合物の、感染症治療薬製造のための使用。

12. 式(1)の化合物が、粉末X線回折による回折角(2θ)として6.9、10.5、14.4、23.1、26.9及び27.8(°)付近に特徴的ピークを示す結晶である請求項1記載の使用。

13. 次式(1a)

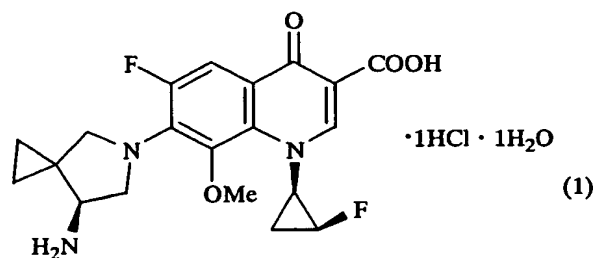


で表される化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする感染症の処置方法。

14. 式(1a)で表される化合物の酸付加塩又はそれらの水和物である請求項13記載の処置方法。

15. 酸付加塩が、塩酸塩である請求項14記載の処置方法。

16. 次式(1)



で表される化合物の有効量を投与することを特徴とする感染症の処置方法。

17. 式(1)の化合物が、粉末X線回折による回折角(2θ)として6.9、10.5、14.4、23.1、26.9及び27.8(°)付近に特徴的ピークを示す結晶である請求項16記載の処置方法。

図 1

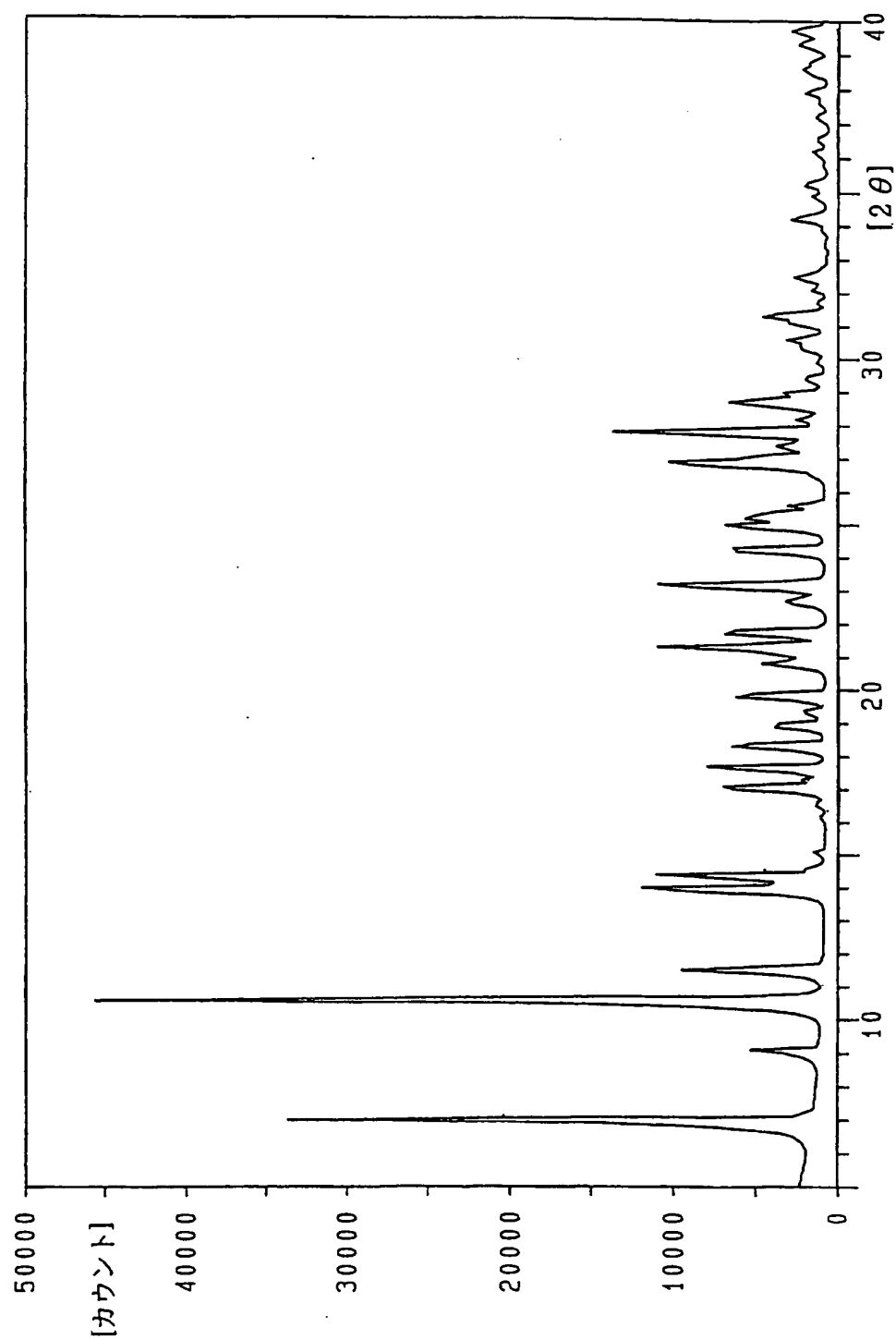


図 2

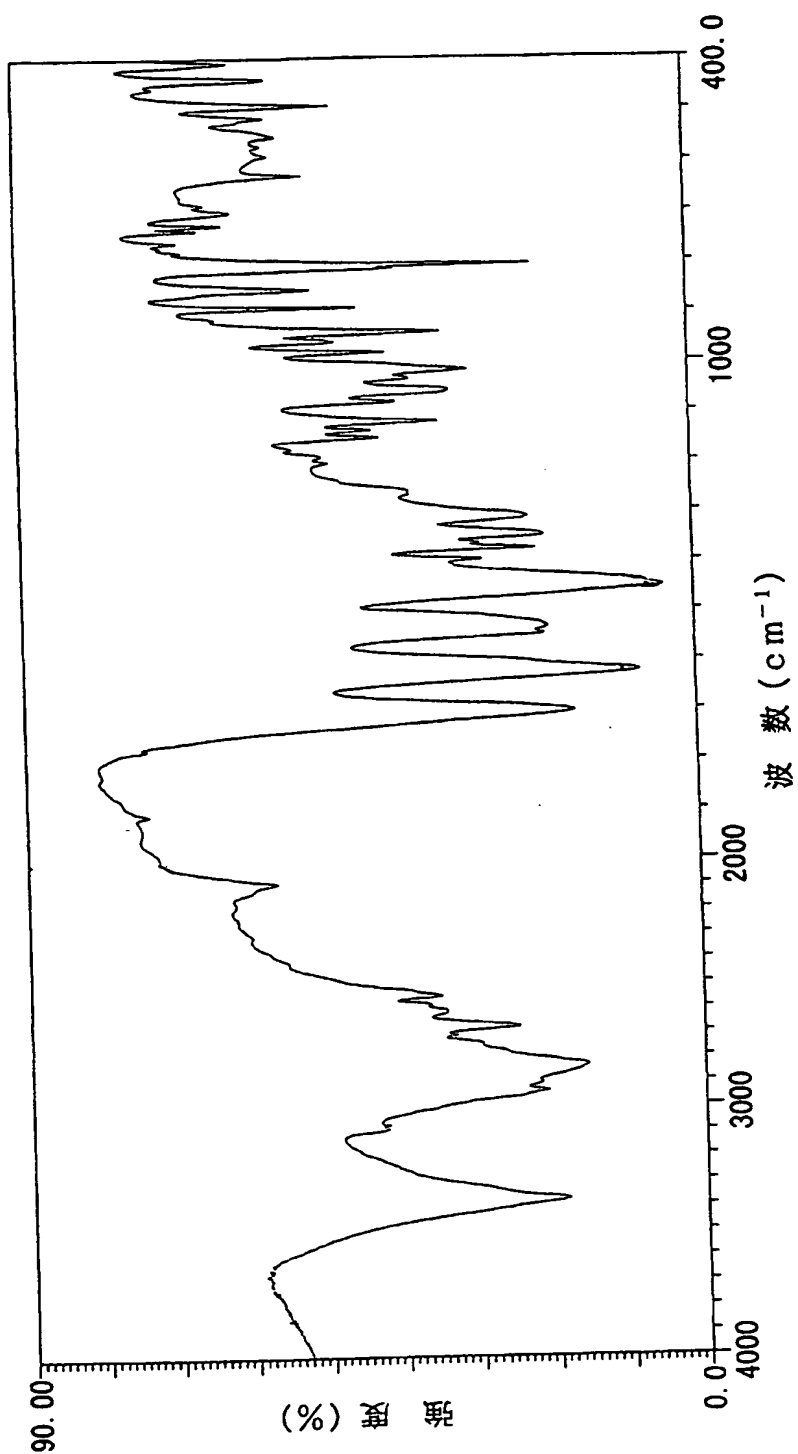
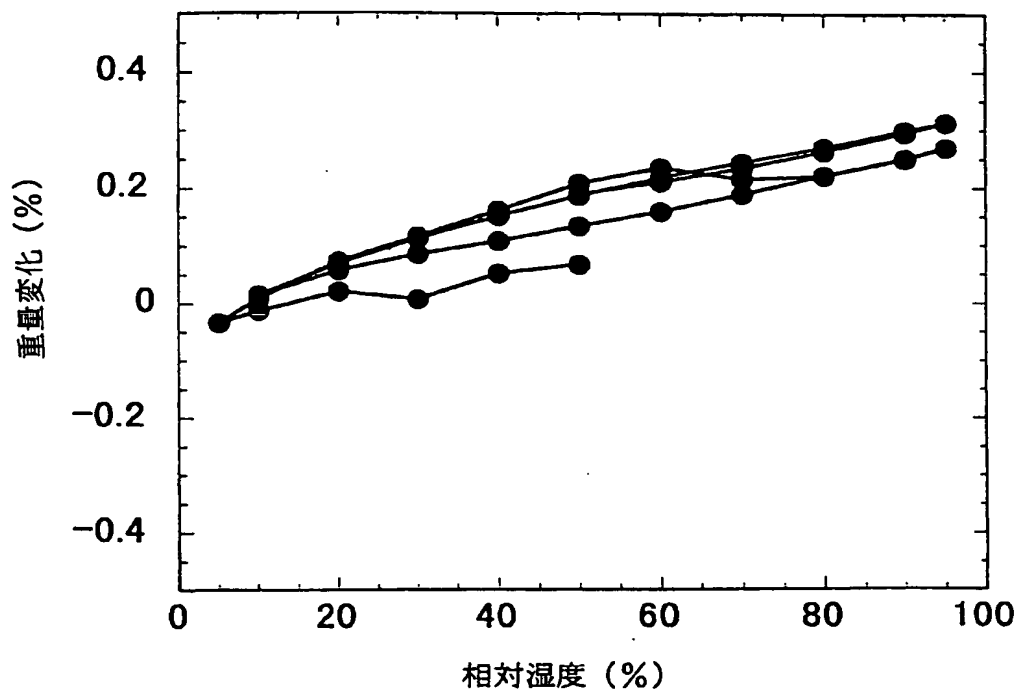


図 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02761

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, A61K31/4709, A61P31/04 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, A61K31/4709, A61P31/04, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 341493, A2 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), 15 November, 1989 (15.11.89), & IL, 90062, A & NO, 8901698, A & ZA, 8903053, A & FI, 8901980, A & AU, 8933702, A & JP, 2-231475, A & SU, 1792416, A & IN, 173114, A & JP, 11-124367, A & JP, 11-124380, A & DK, 8902057, A & CN, 1037507, A & US, 5587386, A & JP, 7-300416, A & US, 5767127, A & JP, 10-67779, A & US, 6031102, A	1-12
A	JP, 2000-26296, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), 25 January, 2000 (25.01.00) (Family: none)	1-12
A	JP, 6-199834, A (Hokuriku Pharmaceutical), 19 July, 1994 (19.07.94) (Family: none)	1-12
A	JP, 6-49059, A (Hokuriku Pharmaceutical), 22 February, 1994 (22.02.94) (Family: none)	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 May, 2001 (08.05.01)

Date of mailing of the international search report  
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02761

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 13 to 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, A61K31/4709, A61P31/04 // C07M7:00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, A61K31/4709, A61P31/04, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 341493, A2 (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.), 15. 11月. 1989 (15. 11. 89) & IL, 90062, A&NO, 8901698, A& ZA, 8903053, A&FI, 8901980, A& AU, 8933702, A&JP, 2-231475, A& SU, 1792416, A&IN, 173114, A& JP, 11-124367, A&JP, 11-124380, A& DK, 8902057, A&CN, 1037507, A& US, 5587386, A&JP, 7-300416, A& US, 5767127, A&JP, 10-67779, A&	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 13-17 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	US, 6031102, A	
A	JP, 2000-26296, A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.) , 25. 1月. 2000 (25. 01. 00) (ファミリーなし)	1-12
A	JP, 6-199834, A (HOKURIKU PHARMACEUTICAL) , 1 9. 7月. 1994 (19. 07. 94) (ファミリーなし)	1-12
A	JP, 6-49059, A (HOKURIKU PHARMACEUTICAL) , 22. 2月. 1994 (22. 02. 94) (ファミリーなし)	1-12